



# エ ル シ ン LSIN ニュースレター

No. 24

特定非営利活動法人 環瀬戸内自然免疫ネットワーク

## — 自然免疫と健康維持 —

LSINは、特定非営利活動法人 環瀬戸内自然免疫ネットワーク(Nonprofit Organization Linking Setouchi Innate immune Network)の略であり、平成13年に設立された自然免疫賦活技術研究会を母体として、平成18年3月22日に設立されたNPO法人です。詳しくは <http://www.lsin.org> をご覧ください!!

### — 第3回 自然免疫制御セミナー 開催される —

2013年7月13日に、自然免疫とその中心的な役割をもつ細胞であるマクロファージについて学ぶ、第3回自然免疫制御セミナーが開催され(主催:自然免疫制御技術研究組合・香川大学医学部統合免疫システム学寄附講座/後援:自然免疫応用技研株式会社)、高田氏(東洋開発株式会社 代表取締役)、稲川 准教授(香川大学医学部)、高松氏(有限会社タカ企画)及び河内 准教授(香川大学医学部)にご講演をいただきました。



まず、社会的な面からみた免疫について、高田氏から『超高齢社会と免疫』と題したご講演がありました。続いて、稲川准教授から細胞レベルでの免疫について、『マクロファージと健康』と題したご講演がありました。高松氏からは、免疫にとっては食事の際の心境も大事であるということ、『食と心と免疫』という題目でご講演いただきました。最後に、河内准教授からは、皮膚への免疫の関係について、『スキンケアと免疫』と題したご講演がありました。

当日は企業の方以外に一般の方も含め多くの方にご参加いただきました。関係者の皆様には、次回も何卒ご協力をお願いいたします。また、ご支援いただきました皆様にこの場を借りてお礼申し上げます。

12月13日(金) 第45回自然免疫賦活技術研究会 開催 ぜひご出席ください  
詳細は、編集後記をお読みください

#### 本号のニュース

- ・第3回 自然免疫制御セミナー
- ・BioJapan2013への出展
- ・糖質バイオ商品開発支援事業に採択
- ・マクロファージと糖脂質と最近の話題
- ・人吉・球磨地区薬剤師会での講演

#### — 目次 —

- ・第3回 自然免疫制御セミナー 開催される .....1
- ・BioJapan2013への出展について .....1
- ・自然免疫応用技研株式会社  
糖質バイオ商品開発支援事業に採択 .....2
- ・マクロファージと糖脂質と最近の話題 .....3
- ・熊本県人吉・球磨地区薬剤師会での講演 .....3
- ・ひげ博士のホットレポートー最新免疫学講座ー .....4
- ・LSIN会員募集 .....4
- ・編集後記 .....4

#### BioJapan2013への出展について

LSINが加入している「食品の機能性表示に関する情報連絡会」(※)では、パシフィック横浜にて開催される「BioJapan2013」(期間:10月9日~11日、主催:(一財)バイオインダストリー協会ほか)において、食品の機能性表示に関して四国と北海道が共通の要件として定めている「科学的根拠の存在」を満たす食品・素材を展示することにより、その要件が全国的なスタンダードになりつつあることを来場者に対してアピールする予定です。

(※) 北海道、新潟、三重、四国の各地域において食品の機能性表示に取り組んでいる公的機関をメンバーとして、平成24年11月に発

足。食品の機能性表示について先進的な取り組みを行っている地域が、各々の取り組みに関する情報を共有するとともに、広域的な連携を通じて、全国的な取り組みへと発展させていくことなどを目的としている。

こうした取り組みにより「科学的根拠の存在」という共通のコンセプトに基づいて各地から企業が出揃えば、LSINなどが策定した「健康支援食品制度」の普及・広報が進むとともに、科学的根拠を有する機能性食品素材を求めている企業とのマッチングの可能性が高まるものと思われます。

# 自然免疫応用技研株式会社 糖質バイオ商品開発支援事業に採択

香川県の平成25年度糖質バイオ商品開発支援事業に「医師が提供するオーダーメイドサプリメントの開発」が7月17日に採択されました。本事業の支援を受け、自然免疫応用技研株式会社では「医科向けサプリメント」の開発が本格化しました(図1)。

## <開発背景>

健康志向の高まりから、サプリメントなどの健康食品は身近なものとして定着してきています。日本の健康食品市場は、約6割の人が健康食品を利用し、2兆円規模にまで成長しています(消費者委員会2012年調査)。利用者は40歳以上の女性の割合が大きく、また、健康食品利用者の半数以上が機能性を重視しています。しかし、これまで医薬品や、機能性食品の効果を発現しやすくする体を作ることをコンセプトとしたサプリメントはありませんでした。

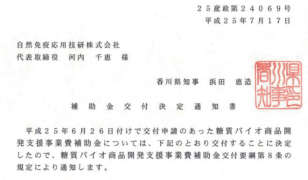


図 1

自然免疫応用技研では、食用植物に共生するグラム陰性菌のバントエア菌から糖脂質(LPS)を発酵培養し、素材化してきました。LPSを経口摂取すると自然免疫細胞のマクロファージが適切に活性化し、異物に対する排除能力とストレスに対する抵抗性を獲得します。健康維持システム(免疫)の根幹がしっかりしていれば、医薬品や様々な機能性素材が有効に働きます(図2)。そのため、LPSサプリメントは投薬治療を受けている患者さんのもとより、機能性食品を摂取している多くの方々に有用であると期待されます。

## <特徴>

バントエア菌のLPSは、動物試験において、アトピーの改善や高脂血症に対する効果が確認されています。また、ヒト臨床試験においても、糖質・脂質代謝改善効果や骨密度低下予防効果が確認されており、効果効能についての科学的エビデンスが豊富な自然免疫を制御できる機能性食品素材です。

LPSの経口投与は副作用がほとんど無く、健康の維持に働くことから、漢方薬の上薬(健康維持・疾病の予防に働き、長期間服用しても副作用がない)に該当するという特徴があります。LPSのこの作用は、例えば抗生物質による腸内細菌の減少や、制がん剤による免疫細胞の抑制が引き起こす自然免疫能の低下を予防する効果が期待されます。そこで、医師に提供する新しいコンセプトのサプリメントを開発することを計画しました。

### LPSは健康維持の根幹を支えています

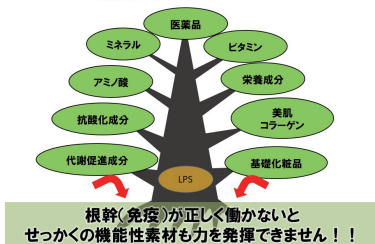


図 2

医師から患者さんにサプリメントを提供することには、薬とサプリメントの飲み合わせの情報が提供できることに利点があります。サプリメントによっては、医薬品との併用によって副作用が発現する危険性がありますので、そのような危険性について、医師からサプリメント利用者に情報発信します(図3)。例えば、青汁やクロレラに豊富に含まれるビタミンKは抗血栓薬のワーファリンの効果を減衰させることがあります。利用者となる患者さんにとっては、医師からサプリメントの機能性や服用している医薬品との相性について説明を受けることが大きなメリットになります。

## <事業内容>

本事業では、バントエア菌のLPSを「医科サプリメント」を実用化するための試作品製造と機能性評価を行います。

まず、バントエア菌のLPSを配合したサプリメント(タブレットタイプ)を設計し、試作します。試作品を用いて、医科向けサプリメントとしてのLPSの有用性を評価します。LPSは、抗生物質投与によって腸内細菌叢の減少することによるバクテリアルトランスロケーションの増悪化や、抗がん剤によるマクロファージの細胞死(アポトーシス)といった副作用を回避することができるので、経口投与での抗生物質や制がん剤の副作用の軽減効果を動物試験で確認します。

そして、医師が利用者の状態に適したサプリメントを組み合わせ、オーダーメイドのサプリメントを提供することが出来るシステムを構築するために、科学的エビデンス性の高い素材のサプリメントをラインナップさせる予定です。

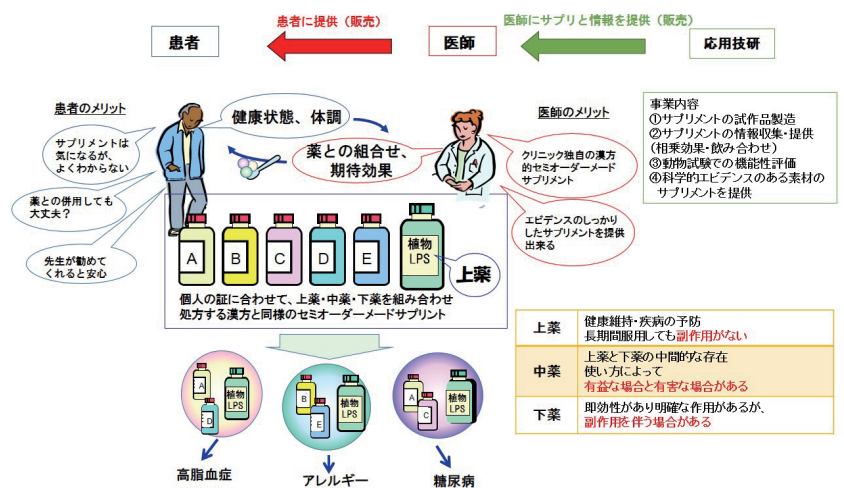


図 3

## マクロファージと糖脂質と最近の話題

### 薬剤耐性クロストリディウム感染症の治療に糞便移植が威力

近年、薬剤耐性菌による院内感染が深刻な問題になっていますが、よく知られているMRSA(メチシリン耐性黄色ぶどう球菌)のほか、最近では、クロストリディウム・ディフィシャル(CD: Clostridium difficile)感染症が高齢者で目立っています。

CDは、嫌気性の腸内細菌で普段はおとなしい菌ですが、抗生物質投与で腸内の正常細菌叢が破壊された時に、薬剤耐性を獲得して異常増殖し、このため激しい下痢を伴う重篤な腸炎を招き、腸管穿孔から死に至ることもあります。CD感染症には、通常、メトロニダゾールやバンコマイシンの投与が行われ、2012年にはアステラス製薬からフィダキソマイシン薬が発売されましたが、治療効果は高くありません。

このCD感染に対し、ある治療法が脚光を浴びています。それは、健康な腸内細菌叢を保持している健康人の糞便を患者の十二指腸に注入するというもので、糞便移植(FMT: fecal microbiota transplantation)と呼ばれます。

この治療法は、欧米ではかなり前から医師主導で数多くの臨床試験が実施されてきましたが、オランダ・アムステルダム大学のグループは糞便移植の治療効率をバンコマイシン

投与と比較する研究を行ない、その結果が学術雑誌に報告されました(N Eng J Med, 368: 407-415, 2013)。この研究では、十分な抗生物質治療を受けたにも係らずCD感染を再発した患者に対しバンコマイシン投与または糞便移植を行いました。その結果、バンコマイシン投与の治療効率が31%にとどまったのに対し、糞便移植を行った場合の治療効率は94%に達し、健康人の糞便移植がCD感染症に対し極めて有効であることが明らかになりました。

このように、手ごわいCD感染症に対し、画期的な治療法である糞便移植ですが、現在では、消化器疾患では特異性便秘、炎症性腸疾患、クローン病、過敏性腸症候群、消化器疾患以外では自閉症、慢性疲労症候群、糖尿病、パーキンソン病など様々な疾患への適用可能性を探る動きがあります。また、生の糞便ではなく、糞便代替混合物(複数種の細菌混合物)を使う試みなども検討されています。

この糞便移植の効果は、本年6月22日に開催された第22回内毒素・LPS研究会でも慶応大学・医学部の金井隆典先生の講演でも取り上げられましたが、私たちの腸内細菌叢がいかに重要であるかを如実に語るものです。私たちと体と腸内細菌や環境中の細菌の相互作用については、まだまだ研究の余地がありそうです。

### 熊本県人吉・球磨地区薬剤師会での講演

9月6日に人吉、球磨地区の薬剤師会で、薬剤師の研修会の一環として、これまで自然免疫グループが行ってきた研究や啓蒙活動を含めた講演を杉源一郎氏が行いました。



講演のタイトルは、「医薬品の効果をより高めるための体作りー糖脂質：バイオ技術を用いた新しい概念の予防医薬品創出ー」です。内容は、生物には階層性があること、健康は個体と言うもっとも秩序の高い階層において初めて意味をもつことに基づい

て、個体が秩序を保つためには個体の構成要素間に、秩序だった不安定性が形成されている必要があり、この不安定性を維持する細胞こそマクロファージであるとの立場で健康維持・増進に有用なマクロファージの活性化や糖脂質の有用性をこれまでの研究成果に基づいて述べたものです。この部分では、マクロファージの活性の低下が様々な疾患の原因になりうることを説明しました。

高齢化社会を迎え、健康で長生きが国家的スローガンとなっている今、これまでの医薬品が疾患治療と言う個体を構

成する最下層に位置する細胞を標的にするものが大部分であることから、医薬品そのものでは、個体の健康長寿は達成することが難しいであろうこと、これに対して、漢方の上薬の概念にも通じる、糖脂質によるマクロファージのプライミングは健康長寿の基盤となるだけでなく、医薬品の機能をよりよく発揮する上で、また副作用を軽減する上で、本質的な視点であることを説明しました。この部分では、マクロファージのプライミング活性を経口・経皮投与により糖脂質が維持すること、そしてこのことだけで、多くの疾患が予防・治療できるとともに、医薬品の効果を増強することを実例に即して説明しました。合わせて、マクロファージのプライミング状態の維持が健康長寿のカギとなる新しい概念であることを示しました。

会場には約50名の会員が参加し、19時30分から21時という遅い時間での開催で有ったにも拘らず、熱心に聴講しました。質疑も活発であり、マクロファージのプライミングがもつ健康長寿に対する意義については、相当の理解が得られたと期待できました。



## ちょっと一息：ひげ博士のホットレポートー最新免疫学講座ー

皆さん。ひげ博士じゃ。今月号のLSIN News Letterの”マクロファージと糖脂質と最近の話題”で紹介されているように、健康な人の便には腸の恒常性を維持する力があるのじゃ。逆に、腸内フローラが多くの疾患によって変化してある。例えば、炎症性腸疾患の人の腸内フローラはクロストリジウムが減っている。ところで、クロストリジウムと言えば、ウエルシュ菌と並んで二大悪玉菌として有名じゃが、悪玉なら減るのは体によいはずなのに、なんか不思議に思わんかのう。

それでは、便の中のどの細菌が良いかを調べている東京大学の本田賢也先生の研究を紹介しようかのう。報告(下記文献)によると、健康な人の便を食べさせた無菌マウス(細菌がいないように特別に飼育したマウス)を調べたところ炎症を抑制するT細胞(Treg)が強まることを見つけたそうじゃ。そこで、どんな菌がこれを担っているか調べていったところ、悪玉と言われてきたクロストリジウム属の17種ばかりが炎症抑制効果があることを発見したのじゃ。炎症性腸疾患患者でこの菌が減っていることと一致するのう。

このクロストリジウムはグラム陰性菌で酸素が無いところでないと増えない偏性嫌気性細菌の一つで芽胞(熱、有機溶媒に耐性のカプセル状の菌の状態)をつくるという特徴のある菌じゃよ。悪玉菌と言われてきたクロストリジウムの一部はちゃんと体の健康を維持するように働いていたのじゃ。何度も言うてるが、なんでもかんでも善玉・悪玉とする世の中の風潮はもっと反省するべきじゃのう。

文献: Koji Atarashi, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. Nature 500: 232-236 (2013).



## LSIN会員募集

LSINでは会員を募集しています。LSINの活動に賛同していただける方であれば、どなたでも入会できます。

### ●入会金・年会費一覧

入会を希望される方は、以下の入会手続きをご参考ください。

#### (1)ホームページからの入会手続き

下記のURLにアクセスし、ホームページ内の「入会のご案内」→「入会申込フォーム」に必要事項を明記の上、お申込ください。

LSIN URL : <http://www.lsin.org>

#### (2)郵送またはFAXによる入会手続き

「入会申込書」をLSIN事務局まで郵送あるいはFAXでご請求下さい。

「入会申込書」に必要事項を明記の上、事務局まで郵送あるいはFAXにて送付ください。

「入会申込書」の下部に記載している振込先へ、入会金・年会費をお振込ください。

事務局から「入会手続き完了」の連絡をお送りします。

※「入会手続き完了」のご連絡は、事務局にて入会申込書と入金照合し、入会手続きが完了した時点でお送りします。

入会申込書の送付と入会金・年会費のお振込完了後、2週間を過ぎても連絡がない場合は、お手数ですが事務局までお問い合わせください。

入会金			年会費		
正会員	個人会員	10,000円	正会員	個人会員	10,000円
	企業会員	30,000円		企業会員	50,000円
賛助会員	個人会員	10,000円	賛助会員	個人会員	10,000円
	企業会員	30,000円		企業会員	50,000円
モニター会員	入会金なし		モニター会員	年会費なし	

〒761-0301 香川県高松市林町2217-16

FROM香川バイオ研究室

特定非営利活動法人 環瀬戸内自然免疫ネットワーク

TEL:087-813-9201 FAX:087-813-9203

(MOBILE:090-2783-5885)

E-mail: [npolsin@lsin.org](mailto:npolsin@lsin.org) URL: <http://www.lsin.org>

## 編集後記

LSIN会員の皆様、ニュースレターNo.24をお届けします。

今号では、自然免疫応用技研株式会社が提案し香川県の平成25年度糖質バイオ商品開発支援事業に採択された「医師が提供するオーダーメイドサプリメントの開発」について特集を組みました。

LSINもその普及に協力している新しい素材「パントエア菌糖脂質(LPS)」は、経口摂取することで自然免疫細胞のマクロファージが適切に活性化し、生体恒常性の維持に

役立ちます。その素材を用いて、「医科サプリメント」を実用化するための試作品製造と機能性評価を行います。

1ページでも告知しましたが、12月13日(金曜日)13時よりサンメッセ香川(香川県高松市)2階小会議室1~3において第45回自然免疫賦活技術研究会が開催されます。個人・企業会員の皆様、奮ってご参加ください。

最後になりますが、お忙しい中、原稿をご執筆いただいた方々、編集委員の皆様にご心より厚くお礼申し上げます。

編集長 中本 尊

LSIN事務局 編集長 中本 尊 編集員 稲川裕之 中本優子

平成25年9月30日発行